

(19) OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) N.º de publicación: ES 2 081 747

(21) Número de solicitud: 9301917

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 495/04

A61K 31/40

//C07D 243/24, C07D 243/12

C07D 209/20, (C07D 495/04

C07D 209:00, C07D 233:00)

(12)

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: 07.09.93

(71) Solicitante/s:  
Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.  
Av. de la Mare de Déu de Montserrat, 221  
Barcelona, ES

(43) Fecha de publicación de la solicitud: 01.03.96

(72) Inventor/es: Torrens Jover, Antonio;  
Mas Prio, José y  
Frigola Constansa, Jordi

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
01.03.96

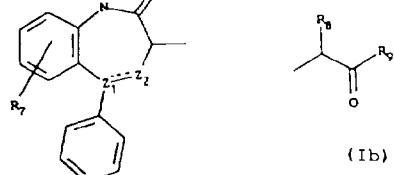
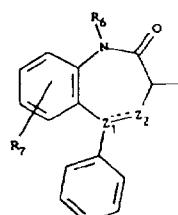
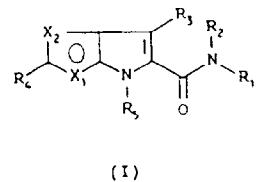
(74) Agente: No consta

(54) Título: **Amidas derivadas de tienopirroles, su preparación y su aplicación como medicamentos.**

(57) Resumen:

Amidas derivadas de tienopirroles, su preparación y su aplicación como medicamentos. Compuestos de fórmula general (I), donde: X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub>, diferentes, corresponden a carbono o azufre, indistintamente; R<sub>1</sub> representa compuestos de fórmula (Ia) o (Ib); R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, ciano o nitrógeno indistintamente; R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, fenilalquoxicarbonilo, alquilsulfinilo, fenilsulfonilo, alquiloxialquilo o hidroxicarbonilalquilo; R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilalquilo; R<sub>7</sub> es hidrógeno, alcoxilo o halógeno; R<sub>8</sub> es 3-indolilmetilo, hidroxicarbonilalquilo o benciloxicarbonilalquilo; R<sub>9</sub> es hidroxilo o nitrógeno unido a R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>; R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente n-pentilo o hidroxicarbonilalquilo; -Z<sub>1</sub> Z<sub>2</sub> representa C=N- o N-C=O.

Su procedimiento de preparación, consistente en reaccionar derivados carboxílicos con aminas racémicas en disolventes orgánicos anhidro o hidratados, sus sales fisiológicamente aceptables, como medicamentos destinados al tratamiento, entre otros, de las disfunciones intestinales.



## DESCRIPCION

Amidas derivadas de tienopirroles, su preparación y su aplicación como medicamentos.

5 La presente invención trata de nuevos compuestos derivados de tienopirroles y sus sales fisiológicamente aceptables que son útiles como medicamentos.

## Antecedentes de la invención

10 Es bien conocida la hormona peptídica colecistoquinina (CCK) localizada en el aparato digestivo y en el cerebro. En la literatura científica se han descrito antagonistas de CCK, tanto peptídicos como no peptídicos.

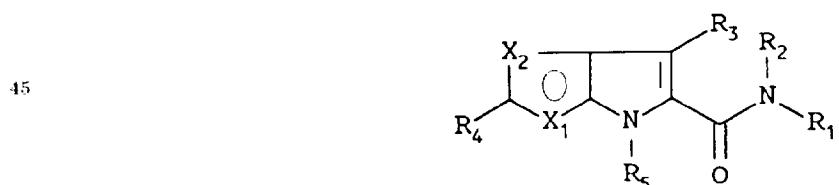
15 En los últimos años la investigación en el campo de los antagonistas de colecistoquinina (CCK) ha adquirido gran relevancia (Bock, M.G. Drugs of Future 1991, 16, 631). La búsqueda de antagonistas selectivos del receptor periférico CCK-A frente al receptor central CCK-B ha conducido a la obtención de varios compuestos no peptídicos. Entre todos los compuestos sintetizados no peptídicos el devazepide (L-364, 718; MK-329), (Evans, B.E.; Bock, M.G.; Rittle, K.E.; DiPardo, R.M.; Whitter, W.L.; Veber, D.F.; Anderson, P.S.; Freidinger, R.M. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1986, 83, 4918.) ha resultado ser el antagonista del receptor periférico (CCK-A) más potente descrito hasta la fecha. También cabe mencionar por su importancia los derivados del ácido indol-2-carboxílico con actividad antagonista de colecistoquinina, citados en R.M. Freidinger, Med. Res. Rev., 1989, 9, 271; A.M. Nadzan, J.F. Kerwin, Ann. Rep. Med. Chem., 1991, 26, 191; J.F. Kerwin, Drugs Fut., 1991, 16, 1111; A.S. Dutta, Adv. Drug Res., 1991, 21, 145.

## 25 Descripción de la invención

Los compuestos objeto de la presente invención pueden ser igualmente utilizados en la industria farmacéutica como intermediarios y para la preparación de medicamentos. Estos compuestos presentan 30 actividades farmacológicas interesantes, en particular han demostrado ser antagonistas de la colecistoquinina (CCK). También poseen un elevado nivel de selectividad CCK-A frente a CCK-B, apreciándose una actividad "in vivo" diez veces superior al devazepide, compuesto de referencia por ser el antagonista del receptor periférico CCK-A descrito hasta la fecha.

35 Los compuestos objeto de la presente invención poseen propiedades útiles en el tratamiento de las disfunciones de la secreción gástrica, de la regulación del apetito, de la motilidad gastrointestinal, de la secreción pancreática, de los sistemas dopamínérigo y serotoninérigo, así como en el tratamiento con morfina y otros opiáceos analgésicos por producir potenciación de estas sustancias.

40 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):

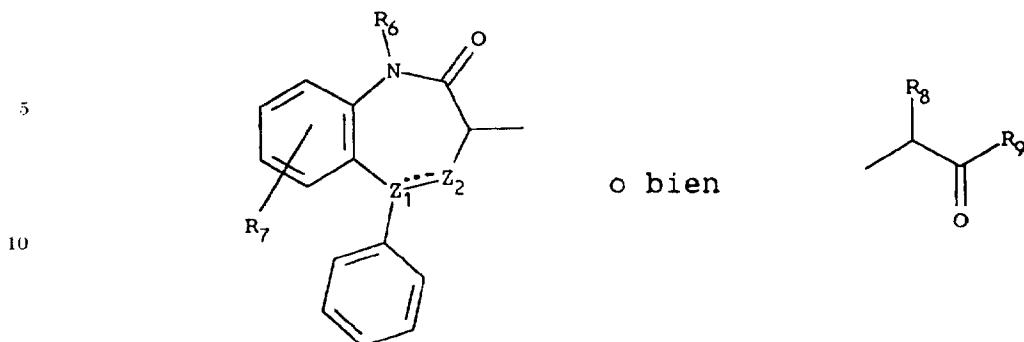


50

55 y sus sales fisiológicamente aceptables, fórmula en la cual:

- X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan un átomo de carbono (C) o un átomo de azufre (S), siendo X<sub>1</sub> azufre cuando X<sub>2</sub> es carbono y siendo X<sub>2</sub> azufre cuando X<sub>1</sub> es carbono.

60 - R<sub>1</sub> representa:



15 -  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_6$ .

-  $R_3$  y  $R_4$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxilo, un radical ciano o un radical nitrilo.

20 -  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_6$ , un radical arilo, un radical aralquilo, un radical alcoxicarbonilo, un radical fenilalquiloglicoxarbonilo, un radical alquilsulfonilo, un radical fenilsulfonilo, un radical alquiloglicoxalquilo o un radical hidroxicarbonilalquilo.

25 -  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_6$ , un radical hidroxicarbonilalquilo, un radical alcoxicarbonilo o un radical alcoxicarbonilalquilo.

-  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxilo o un átomo de halógeno.

30 -  $R_8$  representa un grupo 3-indolilmethyl, un radical hidroxicarbonilalquilo o un radical benciloglicoxarbonilalquilo.

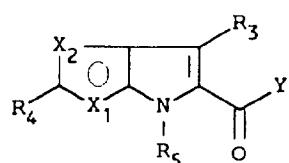
-  $R_9$  representa un radical hidroxilo o un átomo de nitrógeno que puede estar unido a otros dos radicales  $R_{10}$  y  $R_{11}$ .

35 -  $R_{10}$  y  $R_{11}$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_6$ , preferentemente n-pentilo o un radical hidroxicarbonilalquilo.

Algunos de los nuevos compuestos pueden obtenerse como isómeros ópticos o racematos, dependiendo del producto de partida o del procedimiento. Los racematos obtenidos pueden ser resueltos obteniéndose los enantiómeros utilizando ácidos ópticamente activos a fin de formar sales diastereoméricas que se pueden separar por sus diferentes solubilidades, utilizando la recristalización en un disolvente ópticamente activo o bien mediante microorganismos.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden ser preparados según los métodos siguientes:

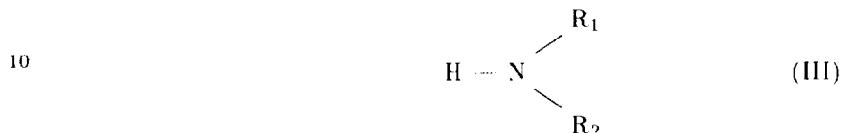
Por reacción de un derivado de ácido carboxílico de fórmula general (II):



60 (II)

en la cual  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación indicada anteriormente, e  $Y$  es un átomo de halógeno.

un grupo azido ( $-N_3$ ), un grupo imidazol-1-ilo, un grupo O-CO -R<sub>12</sub>, pudiendo R<sub>12</sub> ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo, preferentemente sustituido por uno o varios halógenos, o un grupo OR<sub>13</sub> donde OR<sub>13</sub> representa un grupo aromático de uno o dos anillos sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentachlorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo, o bien un grupo N-succinimida con una amina racémica u ópticamente activa de fórmula general (III):



<sup>15</sup> en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación indicada anteriormente, para obtener compuestos de fórmula (I) racémicos u ópticamente activos.

En particular se puede proceder de la manera siguiente:

Un compuesto de fórmula (III) se disuelve en 5-50 volúmenes de un disolvente orgánico anhídrico o hidratado, como por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico como el 1,2-dimetoxietano, el tetrahidrofurano o el dioxano, un disolvente polar aprotílico tal como la piridina, el dimetilsulfóxido o la dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado para efectuar una reacción de condensación o también una mezcla apropiada de dos o más de estos disolventes, y se le añade de uno a dos equivalentes de un agente acilante de fórmula (II), en la cual  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación indicada anteriormente siendo Y:

30 - un halógeno, preferentemente un átomo de cloro,  
 - un grupo azido ( $-N_3$ ),  
 - un grupo imidazol-1-ilo,  
 - un grupo  $-O-CO-R_{12}$  en el cual  $R_{12}$  tiene la significación indicada anteriormente,

35 - un grupo de fórmula  $-O-R_{13}$  en el cual  $R_{13}$  tiene la significación indicada anteriormente, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo y la N-succinimida. Los dos últimos grupos pueden ser preparados por reacción de un ácido carboxílico de fórmula general (II) en la cual  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación indicada anteriormente, siendo Y un grupo hidroxilo, con el 1-hidroxibenzotriazol o la N-hidroxisuccinimida, respectivamente, en presencia de una carbodiimida como por ejemplo la diciclohexilcarbodiimida, la diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etylcarbodiimida.

40

A continuación se añade la misma cantidad estequiométrica de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente la trietilamina o la N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla durante un periodo comprendido entre diez minutos y varias horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las tres horas suficiente en general para asegurar que la reacción sea completa. El medio de reacción puede ser eventualmente diluido con alguno de los disolventes citados anteriormente siendo a continuación tratado sucesivamente con una disolución diluida de un ácido mineral, como por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido halohídrico, preferentemente ácido clorhídrico o ácido acético, seguido de una disolución de bicarbonato sódico u otra base de similares características y finalmente agua. Despues de evaporar el disolvente el producto es generalmente purificado por cromatografía en columna de sílica o por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) seguido eventualmente de recristalización.

55 Otra posibilidad consiste en utilizar como reactivo acilante una mezcla del ácido carboxílico de fórmula general (II) en la cual  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación indicada anteriormente siendo  $Y$  un grupo hidroxilo, con una carbodiimida como por ejemplo la diciclohexilcarbodiimida, la diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida.

60 Cualquier otro procedimiento conocido para la formación "in situ" de un reactivo de fórmula general (II) utilizable para formar una función amida o urea es también objeto de la presente invención.

# ES 2 081 747 A1

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) han sido preparados según los métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo: J. Org. Chem., 1964, 29, 2160; J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 215.

Las aminas de fórmula general (III) racémicas u ópticamente activas han sido preparadas según los métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo: J. Org. Chem., 1987, 52, 955; Justus Liebig Ann. Chem., 1972, 66, 763; J. Med. Chem., 1991, 34, 3351.

## Ejemplo 1

10 *2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-[tieno(3,2-b)pirrol-5-ilcarbonil-amino]1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*

En un matraz seco, bajo atmósfera de nitrógeno, se introduce una disolución de 3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (2,20 g, 8,4 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno anhídrico. Se adicionan 1,62 g (8,8 mmol) del cloruro de ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. A continuación se adiciona gota a gota la trietilamina (2,4 ml, 17,2 mmol) y el avance de la reacción se controla mediante cromatografía en capa fina. Una vez ha desaparecido el producto de partida (aproximadamente después de seis horas de reacción) se adiciona cloruro de metileno (100 ml) y la disolución resultante se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (100 ml), una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se seca y evapora y el residuo obtenido se recristaliza en etanol para dar 2,64 g (76 %) de un sólido microcristalino. Pf = 261-263°C.

IR (KBr): 3245, 1687, 1628, 1543, 1498 cm<sup>-1</sup>.

25 EM (termospray): 414 (M+1).

## Ejemplo 2

(3*S*)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-[tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino]1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

30 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del canforsulfonato de la 3-(S)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (1,63 g, 4,0 mmol) cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,74 g, 4,0 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20,0 mmol) se obtiene 1,17 g (73 %) de un sólido amorfo. Pf = 165-168°C. [α]<sub>D</sub> = -122°; c = 1,0 (acetonitrilo).

35 IR (KBr): 3408, 1682, 1638, 1542, 1497 cm<sup>-1</sup>

EM (termospray): 414 (M+1).

## Ejemplo 3

(3*R*)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-[tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino]1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

45 Operando de manera idéntica al ejemplo 2 a partir del canforsulfonato de la 3-(R)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona se obtiene un sólido amorfo. Pf = 165-168°C. [α]<sub>D</sub> +124°; c = 1,15 (acetonitrilo).

IR (KBr): 3408, 1682, 1638, 1542, 1497 cm<sup>-1</sup>.

50 EM (termospray): 414 (M+1).

## Ejemplo 4

2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-[tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino]1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

55 Una mezcla de 3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (2,04 g, 7,72 mmol), ácido tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico (1,44 g, 7,72 mmol), clorhidrato de 3-(3-dimetilamino)propil-1-etil carbodiimida (2,0 g, 10,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,1 g), trietilamina (2,4 ml, 17,2 mmol) y cloruro de metileno (150 ml) se mantiene bajo agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye en cloruro de metileno (150 ml) y la disolución resultante se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (100 ml), una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se seca y evapora y el residuo obtenido se recristaliza en etanol para dar 1,92 g

(60 %) de un sólido microcristalino. Pf = 275-277°C.

IR(KBr): 3431, 3228, 1686, 1623, 1542, 1492 cm<sup>-1</sup>

5 EM (termospray): 414 (M+1)

#### Ejemplo 5

*(3S)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*

10 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del canforsulfonato de la 3-(S)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona (2,45 g, 6,0 mmol) cloruro del ácido tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico (1,10 g, 6,0 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30,0 mmol) se obtienen 1,55 g (63 %) de un sólido amorfo. Pf = 173-177°C. [α<sub>D</sub>] = -90,2°; c = 1,05 (acetonitrilo).

15 IR (KBr): 3408, 1682, 1636, 1540, 1517 cm<sup>-1</sup>.

EM (termospray): 414 (M+1).

#### Ejemplo 6

*(3R)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*

20 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del canforsulfonato de la 3-(R)-3-amino-2,3-dihidro-5-fenil-1-metil-1H-benzodiazepin-2-ona, cloruro del ácido tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico y trietilamina se obtiene un sólido amorfo. Pf = 174-178°C. [α<sub>D</sub>] = +89,6°; c = 1,0 (acetonitrilo).

EM (termospray): 414 (M+1).

#### Ejemplo 7

*5-Fenil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.*

30 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir de la 3-amino-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (1,01 g, 3,6 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,70 g, 3,8 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) se obtienen, tras recristalización en etanol 0,61 g (78 %) de un sólido microcristalino. Pf = 331-333°C.

40 IR(KBr): 3245, 1708, 1622, 1544, 1492, 1390 cm<sup>-1</sup>

EM (termospray): 430 (M+1)

#### Ejemplo 8

45 *Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-pentilamida.*

Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del clorhidrato del ácido (R,S)-glutámico τ-bencilester di-n-pentilamida (2,5 g, 6,0 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]-5-carboxílico (1,1 g, 6,0 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15,0 mmol) se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando cloroformo como eluyente. 2,33 g (74 %) de un sólido amarillo. Pf = 87-88°C.

IR (KBr): 3240, 1735, 1629, 1560 cm<sup>-1</sup>.

55 EM (termospray): 525 (M+1).

#### Ejemplo 9

*Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-pentilamida.*

60 Operando de manera idéntica al ejemplo 8 a partir del clorhidrato del ácido (S)-glutámico τ-bencilester di-n-pentilamida, se obtiene un sólido amarillo. Pf = 92-94°C. [α<sub>D</sub>] = -32,6°; c = 1,12 (cloroformo).

IR (KBr): 3243, 1731, 1634, 1619, 1560  $\text{cm}^{-1}$ .

EM (termospray): 525 (M+1).

<sup>5</sup> Ejemplo 10

*Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida.*

10 Operando de manera idéntica al ejemplo 9 a partir del clorhidrato del ácido (R)-glutámico  $\tau$ -bencílico di-n-pentilamida, se obtiene un sólido amarillo.  $[\alpha_D] = +32,5^\circ$ ;  $c = 1,15$  (cloroformo).

EM (termospray): 525 (M+1).

15 Ejemplo 11

*Ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)glutámico di-n-pentilamida.*

20 A una disolución del éster bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-pentilamida (2,30 g, 4,38 mmol) en tetrahidrofurano:agua (1:1) (100 ml) se añade hidróxido de litio hidratado (0,20 g, 4,76 mmol) y la mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se acidifica con ácido acético y se extrae con cloruro de metíleno. La fase orgánica se seca y evapora y el residuo resultante se recristaliza con una mezcla de éter etílico:éter de petróleo (2:1) para dar 1,62 g (85 %) de un sólido microcristalino. Pf = 71-73°C.

25 IR (KBr): 3290, 1715, 1619, 1543, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

EM (termospray): 435 (M+1).

30 Ejemplo 12

*Ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-pentilamida.*

35 Una suspensión de éster bencílico del ácido N -(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-pentilamida (1,84 g, 3,50 mmol) y Pd-C al 10 % (0,368 g) en etanol se mantienen bajo agitación en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 24 horas. Acabada la reacción se elimina el catalizador por filtración, se evapora el disolvente y el residuo se recristaliza en éter:éter de petróleo (1:1) para dar 1,25 g (82 %) de un sólido microcristalino. Pf = 76-79°C.  $[\alpha_D]=-12,1^\circ$ ,  $c = 1,54$  (cloroformo).

40 IR (KBr): 3280, 1709, 1618, 1552, 1465  $\text{cm}^{-1}$ .

EM (termospray): 435 (M+1).

45 Ejemplo 13

*Ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida.*

50 Operando de forma idéntica al ejemplo 12 a partir del éster bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida se obtiene un sólido microcristalino.  $[\alpha_D]= +12,6^\circ$ ;  $c = 1,65$  (cloroformo).

EM (termospray): 435 (M+1).

55 Ejemplo 14

*N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)triptófano di-n-pentilamida.*

60 Operando de manera idéntica al ejemplo 1 a partir del clorhidrato de (R,S)-triptófano di-n-pentilamida (2,0 g, 5,27 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,97 g, 5,27 mmol) y trietilamina (1,66 ml, 11,9 mmol) se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:2) como eluyente, 1,86 g (72 %) de un sólido blanco. Pf =

71-74°C.

IR(KBr): 3345, 3240, 1638, 1621, 1534, 1442 cm<sup>-1</sup>

5 EM (termospray): 492 (M+1)

#### Ejemplo 15

*N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-triptófano di-n-pentilamida.*

10 Operando de manera idéntica al ejemplo 14 a partir del clorhidrato de (S)-triptófano di-n-pentilamida (3,0 g, 7,9 mmol), cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (1,45 g, 7,9 mmol) y trietilamina (2,50 ml, 17,9 mmol) se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:2) como eluyente, 2,70 g (70 %) de un sólido blanco. Pf = 76-80°C.  
15 [α]<sub>D</sub> = -22,7°; c = 1,0 (metanol).

IR (KBr): 3220, 1642, 1618, 1534, 1415 cm<sup>-1</sup>.

EM (termospray): 492 (M+1).

#### Ejemplo 16

*N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-triptófano di-n-pentilamida.*

25 Operando de manera idéntica al ejemplo 15 a partir del clorhidrato de (R)-triptófano di-n-pentilamida, cloruro del ácido tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico y trietilamina se obtienen, tras purificación por cromatografía en una columna de sílica, utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:2) como eluyente, un sólido blanco. [α]<sub>D</sub> = +22,5°; c = 0,98 (metanol).

30 EM (termospray): 492 (M+1).

#### Actividad antagonista CCK

Se demuestra la actividad antagonista CCK de los productos objeto de la invención mediante los 35 siguientes ensayos:

##### 1. "Binding" al Receptor CCK-A (Páncreas de cobayo)

El método se ajusta al publicado por R. S. L. Chang y V. J. Lotti (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 40 4923-4926, 1986) con algunas modificaciones.

Los cobayos, machos, Dunkin-Hartley (200-350 g) se sacrifican por decapitación. El páncreas es disecado y tras eliminar el tejido graso se homogeniza en 50 volúmenes de tampón PIPES 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 30 mM, bacitracina 20 mg/100 ml e inhibidor de la tripsina 20mg/100 ml, pH 6.5 con un homogenizador 45 Ultra-Turrax. El homogeneizado se centrifuga a 48.000 g durante 10 min. El pellet se resuspende en el mismo tampón y se repite la centrifugación. La resuspensión final se realiza en el mismo tampón a una razón de 500 ml/g de tejido original. El volumen final de incubación es de 1 ml: 10 µl de radioligando [<sup>3</sup>H]CCK-8 a una concentración en el medio de 0,5 nM, 50 µl de tampón o de una solución de CCK-8 a una concentración final en el medio de 1 µM (binding no específico), 40 µl de tampón o droga competidora y 50 900 µl de preparación del receptor. Todos los ensayos se realizan por triplicado. La mezcla de reacción se incuba a 37°C durante 30 min. Se procede a parar la reacción por adición de 3 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, albúmina bovina 0,1 mg/ml, pH 7,4, frío e inmediatamente se filtra en un aparato de filtración Harvester a través de filtros de fibra de vidrio GF/B de Whatman. Se efectúan tres lavados de 4 ml cada uno con el mismo tampón. El contejo de la radioactividad retenida en el filtro se lleva a cabo en un 55 contador de centelleo líquido Rackbeta de Pharmacia previa adición de 10 ml de Cocktail de centelleo.

##### 2. "Binding" al Receptor CCK-B (Corteza cerebral de cobayo)

El método se ajusta al publicado por R. S. L. Chang y V. J. Lotti (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 60 4923-4926, 1986) con algunas modificaciones.

Los cobayos, machos, Dunkin-Hartley (200-350 g) se sacrifican por decapitación. El cerebro es ex-

# ES 2 081 747 A1

traido y se disecciona la corteza. Se homogeniza en 50 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 frío con un homogenizador Ultra-Turrax. El homogeneizado se centrifuga a 48.000 g durante 10 min. El pellet se resuspende en el mismo tampón y se repite la centrifugación. La resuspensión final se realiza en un tampón frío HEPES 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EGTA 1 mM, NaCl 130 mM y bacitracina 0,25 mg/ml, pH 6,5, a una razón de 80 ml/g de tejido original. El volumen final de incubación es de 1 ml: 10 µl de radioligando [<sup>3</sup>H] CCK-8 a una concentración final en el medio de 0,5 nM, 50 µl de tampón o de una solución de CCK-8 a una concentración final en el medio de 1 µM (binding no específico). 40 µl de tampón o droga competidora y 900 µl de preparación del receptor. Todos los ensayos se realizan por triplicado. La mezcla de reacción se incuba a 25°C durante 60 min. Se procede a parar la reacción por adición de 3 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, albúmina bovina 0,1 mg/ml, pH 7,4, frío e inmediatamente se filtra en un aparato de filtración Harvester a través de filtros de fibra de vidrio GF/B de Whatman. Se efectúan tres lavados de 4 ml cada uno con el mismo tampón. El contejo de la radiactividad retenida en el filtro se lleva a cabo en un contador de centellos líquido Rackbeta de Pharmacia previa adición de 10 ml de Cocktail de centelleo.

15

20

25

30

Ejemplo	CCK-A IC-50 (nM)	CCK-B IC-50 (nM)	% Desp
1	0,68		65,9
2	0,23		
4	0,84	245,0	70,9
5	0,14		
7	45,0	> 1000	36,4
9	455,1	> 1000	27,3
12	456,7	> 1000	10,9
15	29,9	> 1000	45,4

Los productos de la invención son administrados mediante composiciones apropiadas a la naturaleza e importancia de la afección a tratar. La posología diaria en humana está comprendida entre 10 miligramos y dos gramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo los comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones son preparadas mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 60 % en peso del principio activo (compuesto de fórmula I) y 40 a 99 % en peso de vehículo farmacéutico apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada. A título de ejemplo se muestra la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

45

## *Comprimidos*

50

Ejemplo 1:	50 a 200 mg
Polivinilpirrolidona:	4 mg
Carboximetilalmidón:	16 mg
Esterato magnésico:	6 mg
Lactosa:	264 a 137 mg
Celulosa:	160 a 137 mg

55 para un comprimido de 500 mg.

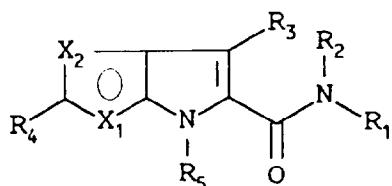
60

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):

5

10



15

(I)

fórmula en la cual:

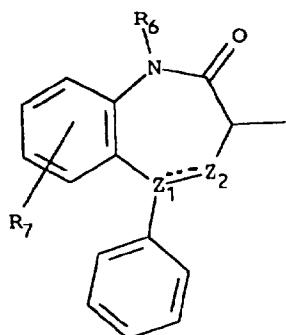
20 -  $X_1$  y  $X_2$  representan un átomo de carbono (C) o un átomo de azufre (S), siendo  $X_1$  azufre cuando  $X_2$  es carbono y siendo  $X_2$  azufre cuando  $X_1$  es carbono.

-  $R_1$  representa:

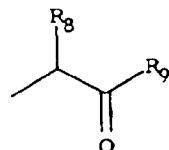
25

30

35



o bien



40

-  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

-  $R_3$  y  $R_4$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxilo, un radical ciano o un radical nitró.

45

-  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical alcoxcarbonilo, un radical fenilquilocarbonilo, un radical alquil-sulfonilo, un radical fenilsulfonilo, un radical alquioxalquilo o un radical hidroxicarbonilalquilo.

50

-  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un radical hidroxicarbonilalquilo, un radical alcoxcarbonilo o un radical alcoxcarbonilalquilo.

-  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxilo o un átomo de halógeno.

55

-  $R_8$  representa un grupo 3-indolilmetilo, un radical hidroxicarbonilalquilo o un radical benciloxicarbonilalquilo.

-  $R_9$  representa un radical hidroxilo o un átomo de nitrógeno que puede estar unido a otros dos radicales  $R_{10}$  y  $R_{11}$ .

60

-  $R_{10}$  y  $R_{11}$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente n-pentilo o un radical hidroxicarbonilalquilo.

- Z<sub>1</sub> ----- Z<sub>2</sub> representa un radical  $\begin{array}{c} \diagup \\ C=N- \end{array}$  o un radical  $\begin{array}{c} \diagdown \\ N-C=O \end{array}$ ;

2. Los compuestos incluidos en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, seleccionados entre el 5 siguiente grupo:

- 2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- (3S)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- (3R)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- 2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b] pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- (3S)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- (3R)-2,3-Dihidro-5-fenil-1-metil-3-(tieno[2,3-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- 5-Fenil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-3-(tieno [3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil-amino)1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.

- Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-pentilamida.

- Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-glutámico di-n-pentilamida.

- Ester bencílico del ácido N-(tieno[3,2-b] pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-glutámico di-n-pentilamida.

- Ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-glutámico di-n-pentilamida.

- Ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S) -glutámico di-n-pentilamida.

- Ácido N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R) -glutámico di-n-pentilamida.

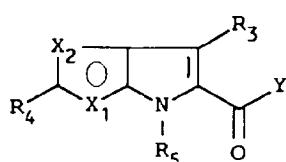
- N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-triptófano di-n-pentilamida.

- N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(S)-triptófano di-n-pentilamida.

- N-(tieno[3,2-b]pirrol-5-ilcarbonil)-(R)-triptófano di-n-pentilamida.

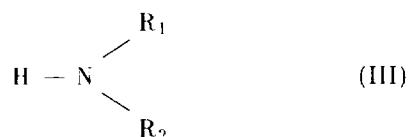
3. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I) según alguna de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** en lo consistente a efectuar la reacción entre:

- un derivado de ácido carboxílico de fórmula general (II):



en la cual X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen la significación indicada anteriormente, e Y es un átomo de halógeno, un grupo azido (-N<sub>3</sub>), un grupo imidazol-1-ilo, un grupo O-CO -R<sub>12</sub>, pudiendo R<sub>12</sub> ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo, preferentemente sustituido por uno o varios halógenos, o un grupo OR<sub>13</sub> donde R<sub>13</sub> representa un grupo aromático de uno o dos anillos sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo, o bien un grupo N-succinimida.

- con una amina racémica u ópticamente activa de fórmula general (III):



<sup>10</sup> en la cual  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación indicada anteriormente.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** en que la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhídrico o hidratado, como por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como el diclorometano o el cloroformo, un éter lineal o cíclico como el 1,2 -dimetoxietano, el tetrahidrofurano o el dioxano, un disolvente polar aprótico tal como la piridina, el dimetilsulfóxido o la dimetilformamida o sus mezclas.

<sup>15</sup> See, e.g., *Ward v. Wards Stores Group Inc.*, 354 U.S. 218 (1957) (dictum).

20 - un halógeno, preferentemente un átomo de cloro,  
- un grupo azido (-N<sub>3</sub>),  
- un grupo imidazol-1-ilo,  
- un grupo -O-CO-R<sub>12</sub> en el cual R<sub>12</sub> tiene la significación indicada anteriormente,  
25 - un grupo de fórmula -O-R<sub>13</sub> en la cual R<sub>13</sub> tiene la significación indicada anteriormente, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, benzotriazol-1-ilo y la N-succinimida.  
30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** en que los grupos -O-CO-R<sub>12</sub> y O-R<sub>13</sub> son preparados por reacción de un ácido carboxílico de fórmula general (II) en la cual X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen la significación indicada anteriormente siendo Y un grupo hidroxilo, con el 1-hidroxibenzotriazol o la N-hidroxisuccinimida, respectivamente, en presencia de una carbodiimida como por ejemplo la dici-clohexilcarbodiimida, la diisopropilcarbodiimida o la 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida.  
35 7. Compuesto de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para su utilización como medicamentos, en particular como medicamentos destinados al tratamiento de las disfunciones de la secreción gástrica, de la regulación del apetito, de la motilidad gastrointestinal, de la secreción pancreática, de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico,  
40 así como en el tratamiento con morfina y otros opiáceos analgésicos.  
45 8. Composiciones farmacéuticas, **caracterizadas** por el hecho de contener, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según alguna de las reivindicaciones 1 ó 2.  
9. Utilización de compuestos de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables según alguna de las reivindicaciones 1 ó 2, para la fabricación de medicamentos, en particular para la fabricación de agentes destinados al tratamiento de las disfunciones de la secreción gástrica, de la regulación del apetito, de la motilidad gastrointestinal, de la secreción pancreática, de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico,  
50 así como en el tratamiento con morfina y otros opiáceos analgésicos.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

(11) ES 2 081 747

(21) N.º solicitud: 9301917

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 07.09.93

(32) Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 495/04, A61K 31/40, 31/55 // C07D 243/24, 243/12, 209/20,  
(C07D 495/04, 209.00, 333.00)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US-3706810-A (BRABANDER, H.J. et al.) 19.12.72 * Todo el documento *	1-9
A	EP-252809-A (SYNTHELABO) 13.01.88 * Página 2, líneas 5,6,10; página 6; reivindicaciones *	1-9

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

O: referido a divulgación no escrita

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

A: refleja el estado de la técnica

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 29.01.96	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------